

541443

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 7 月 29 日 (29.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/063201 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 491/048,  
A61K 31/4741, A61P 25/18, 25/28, 43/00

(74) 代理人: 高柳 昌生 (TAKAYANAGI, Masau); 〒1038405  
東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号三菱ウェル  
ファーマ株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000023

(22) 国際出願日: 2004 年 1 月 7 日 (07.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-001817 2003 年 1 月 8 日 (08.01.2003) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱  
ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA  
CORPORATION) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市  
中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH,  
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 別所 智子  
(BESSHO, Tomoko) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央  
区日本橋本町二丁目 2 番 6 号三菱ウェルファ  
ーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 高科 謙  
(TAKASHINA, Ken) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央  
区日本橋本町二丁目 2 番 6 号三菱ウェルファーマ株  
式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR SCHIZOPHRENIA

(54) 発明の名称: 統合失調症治療剤

(57) Abstract: A drug that is useful for treating schizophrenia. In particular, a therapeutic agent for schizophrenia comprising as an active ingredient a 4-acylamino-5,6,7,8-tetrahydrofuro[2,3-b]quinoline derivative, or its optical enantiomorph or acid adduct salt, or a hydrate or solvate thereof.

(57) 要約: 統合失調症治療のために有用な医薬を提供すること。解決手段として、4-アシルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ[2, 3-b]キノリン誘導体、その光学対掌体、その酸付加塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する、統合失調症治療剤を提供する。

WO 2004/063201 A1

## 明細書

## 統合失調症治療剤

## 技術分野

- 5       本発明は、4-アシルアミノテトラヒドロフロ[2, 3-b]キノリン誘導体、その光学対掌体、その酸付加塩またはそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む統合失調症治療剤に関する。

## 10      背景技術

- 15       統合失調症は一般人口の1%弱に発症する精神障害疾患であり、その症状は、精神運動興奮、幻覚、妄想などの陽性症状と、自発性減退、感情鈍麻、疎通性障害などの陰性症状や認知障害に分類される。これまでの、統合失調症の治療薬は、陽性症状をその標的症狀として開発されてきた。しかし、統合失調症の慢性化、社会復帰の困難性は、陰性症状や認知障害が深く関与しており（非特許文献1参照）、このような症状の改善作用を持つ薬剤が強く望まれている。従って、陽性症状だけでなく、陰性症状や認知障害を改善することは、統合失調症に対する有用な治療法になると考えられる。ここ数年間に、陽性症状だけでなく、陰性症状や認知障害にも改善作用を示すような薬剤が開発されてきている（非特許文献2参照）が、未だその数は少なく効果も十分ではない。

- 20       一方、Phencyclidine (PCP) は解離性麻酔薬として開発されたが、麻酔からの回復期に統合失調症様症状を引き起こすため、臨床での使用が断念された薬剤である（非特許文献3参照）。PCPは、陽性症状のみならず、陰性症状や認知障害を発現させることが知られている（非特許文献4；非特許文献5参照）。そこで、統合失調症における陽性症状のみならず、陰

## 2

性症状や認知障害に対する治療薬の探索に、PCPを動物に投与して惹起した行動変化に対する作用を検討する方法が統合失調症モデルとして用いられている。

ところで、4-アシルアミノテトラヒドロフロ[2,3-b]キノリン誘導体は、低下した高親和性コリン取り込み能を改善し、コリナージック神経を賦活し、アルツハイマー病等の記憶障害を改善する薬剤として知られている（特許文献1参照）が、精神障害疾患のうち、統合失調症モデルに対して効果を有することは知られていなかった。なお、アセチルコリンの分解を阻害するという異なったメカニズムでコリナージック神経を賦活し、アルツハイマー病等の記憶障害を改善する薬剤として知られているDonepezilが、統合失調症における認知障害を改善したとの報告があるが（非特許文献6）、その効果については、未だ明確ではない。

（特許文献1）

特開平3-218361号公報

（非特許文献1）

臨床精神薬理 5:1249-1256, 2002

（非特許文献2）

臨床精神薬理 5:167-176, 2002

（非特許文献3）

NIDA Res Monogr 64: 148-162, 1986

（非特許文献4）

Am J Psychiatry 148: 1301-1308, 1991

（非特許文献5）

Semin Nucl Med 22:254-267, 1992

（非特許文献6）

Schizophrenia Research 59:29-33, 2002

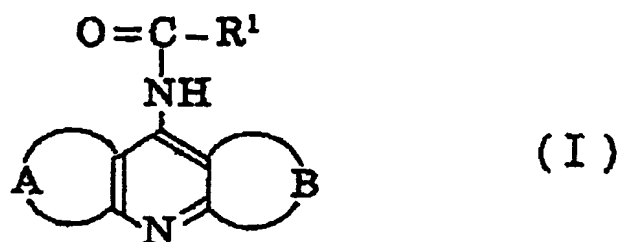
## 発明の開示

本発明者らは、統合失調症に対する有用な薬剤を開発すべく鋭意検討を重ねた結果、4-アシルアミノテトラヒドロフロ

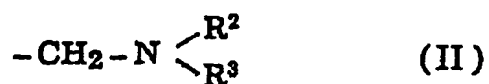
[ 2 , 3 - b ] キノリン誘導体が統合失調症モデルに効果を示すことを初めて見出し、本発明を完成するに至った。

即ち本発明は下記の通りである。

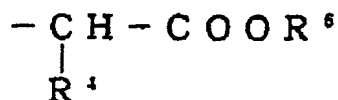
[ 1 ] 一般式 ( I )



[ 式 中 、  $R^1$  は  $C_2 \sim C_6$  アルキル基または式 ( I I )



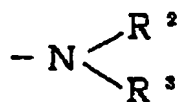
{ 式 ( I I ) 中、 $R^2$  は、水素原子またはアセチル基を表わし、 $R^3$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキル基、シクロアルキル基または



(  $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を表わす。 ) を表わす。

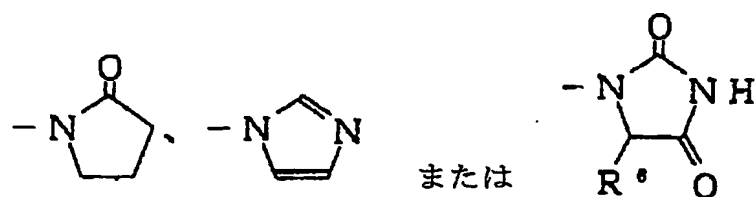
4

また、式 ( I I ) の

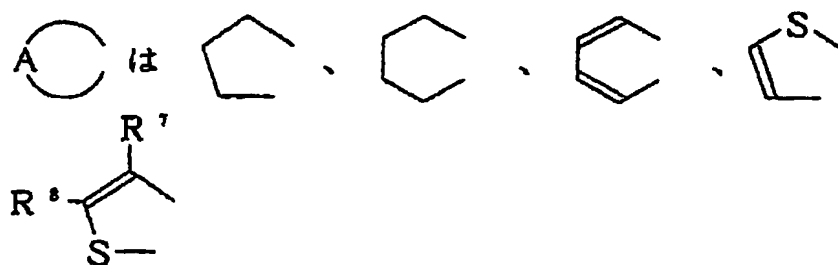


において、 $R^2$ と $R^3$ は互いに連結して

5



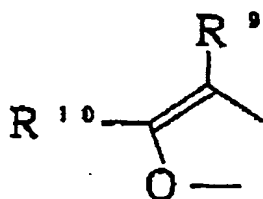
( $R^6$ は水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わす。)を形成してもよい。)を表わす。



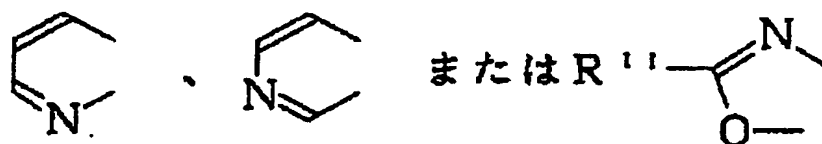
10

( $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わす。)、

5

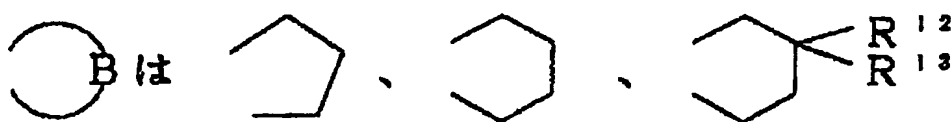


( $R^9$  および  $R^{10}$  は、それぞれ独立して水素原子または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表わす。)、



5

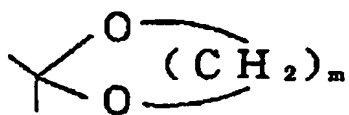
( $R^{11}$  は水素原子または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表わす。)を表わし、



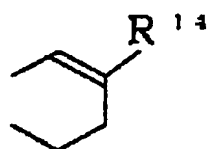
10 {  $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、互いに独立して  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表わすか、互いに連結して



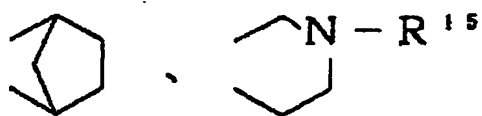
( $n$  は、2 ~ 6 の整数を表わす。) または



5 ( $m$  は、2 または 3 の整数を表わす。) を形成してもよい。}



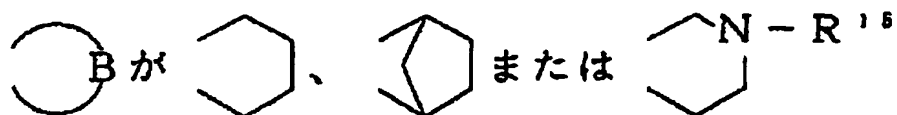
( $R^{14}$  は水素原子または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表わす。)



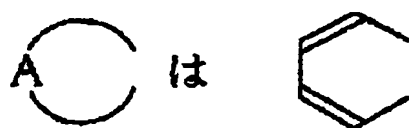
( $R^{15}$  は水素原子またはアラルキル基を表わす。) または



を表わす。但し、



5 を表わすとき、

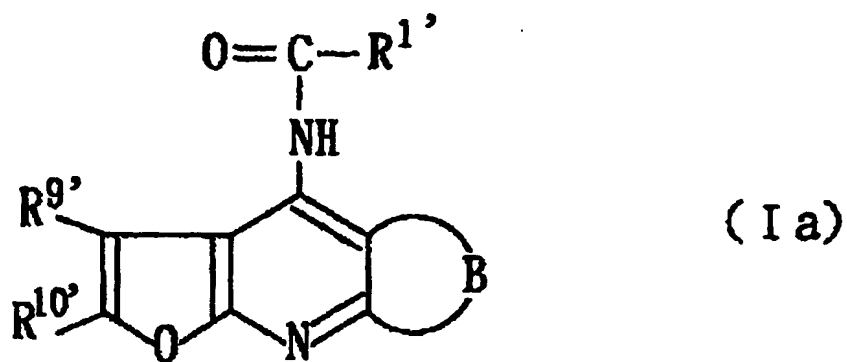


を表わさず、 $R^7$ は水素原子を表わさない。] で表わされる化合物、その光学対掌体、その酸付加塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する、統合失調症治療剤。

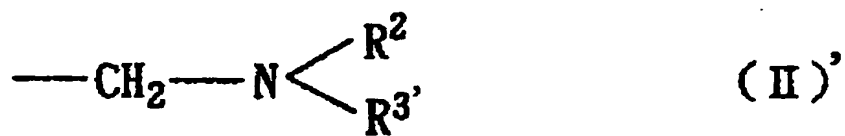
10

[ 2 ] 一般式 ( I ) で表される化合物が、一般式 ( I a )

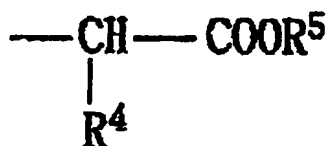




[式中、 $R^1$ は $C_2 \sim C_6$ アルキル基または式 (I I)'

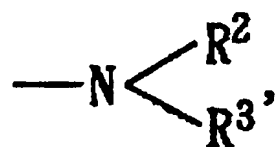


- 5 {式 (I I)' 中、 $R^2$ は水素原子またはアセチル基を表わし、 $R^3$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル基または

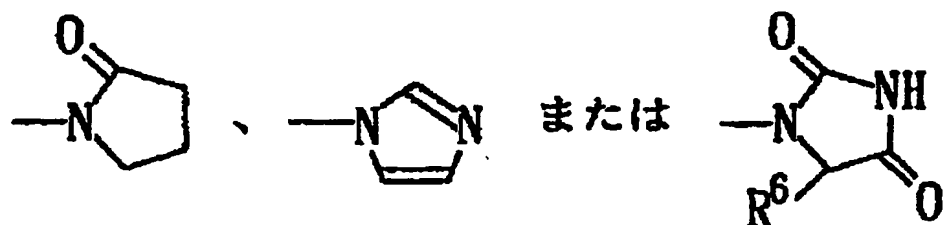


- 10 ( $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わす。) を表わす。

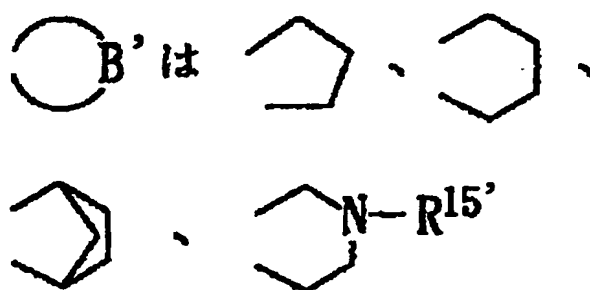
また、式 (I I)' の



において、 $R^2$ と $R^{3'}$ は互いに連結して



- 5 (  $R^6$  は水素原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を表わす。 ) を形成してもよい。 } を表わす。  $R^9$  および  $R^{10'}$  はそれぞれ独立して  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表わす。



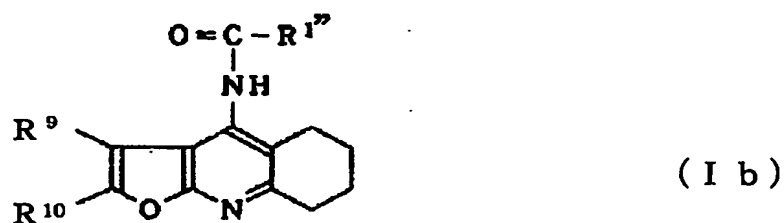
- 10 (  $R^{15'}$  はアラルキル基を表わす。 ) または



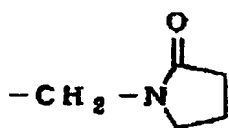
を表わす。) で表わされる化合物である、上記 [ 1 ] 記載の薬剤。

[ 3 ] 一般式 ( I ) で表される化合物が、一般式 ( I b )

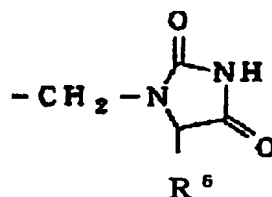
5



[ 式中、 $R^{11}$  は  $C_2 \sim C_6$  アルキル基、



または



10 (  $R^6$  は水素原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を表す。 ) を表し、  
 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表す。 ] で表される 4 - アシルアミノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフロ [ 2, 3 - b ] キノリン誘導体である、  
 上記 [ 1 ] 記載の薬剤。

15 [ 4 ] 一般式 ( I ) で表される化合物が、 2 - ( 2 - オキソ  
 ピロリジン - 1 - イル ) - N - ( 2, 3 - ジメチル - 5, 6,

7, 8-テトラヒドロフロ[2, 3-b]キノリン-4-イル)アセトアミドである、上記[1]記載の薬剤。

[5] 統合失調症の症状が、陰性症状や認知障害であることを特徴とする上記[1]～[4]のいずれかに記載の統合失調症治療剤。

本発明の好ましい態様によれば、統合失調症、特に好ましくは陰性症状や認知障害の治療剤である。

#### 図面の簡単な説明

##### 第1図

第1図は化合物Aの Phencyclidine (PCP) 誘発受動性回避反応障害に対する作用を示した図面であり、横軸は薬物投与群 (1, 3, 10 mg/kg 投与) を示し、縦軸はテスト試行時の潜時 (秒) を示している。

##### 第2図

参考図であり、Donepezil の Phencyclidine (PCP) 誘発受動性回避反応障害に対する作用を示した図面であり、横軸は薬物投与群 (1, 3, 10 mg/kg 投与) を示し、縦軸はテスト試行時の潜時 (秒) を示している。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明による統合失調症の治療剤は、本明細書に定義する式(I)で示されるピラゾロン誘導体若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を含む。

本発明で使用される  $R^1$ 、 $R^{1'}$  および  $R^{1''}$  における  $C_2 \sim C_6$  アルキル基としては、好ましくはエチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、sec-ブチル基、ter

t-ブチル基等のC<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基が挙げられる。

R<sup>3</sup>およびR<sup>3'</sup>におけるC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基としては、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基が挙げられる。R<sup>3</sup>におけるシクロアルキル基としては、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>のシクロアルキル基が挙げられる。

R<sup>4</sup>~R<sup>6</sup>におけるC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基としては、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基が挙げられる。

R<sup>7</sup>~R<sup>14</sup>、R<sup>9'</sup>、R<sup>10'</sup>におけるC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基としては、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基が挙げられる。

R<sup>15</sup>、R<sup>15'</sup>におけるアラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基等のC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルキル基で置換されたフェニル基が挙げられる。

本発明において一般式(I)で表される化合物(一般式(Ia)および一般式(Ib)で表される化合物を包含する、以下これらの化合物を総称して便宜上式(I)化合物ともいう)の酸付加塩での酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸が挙げられる。投与される酸付加塩は薬剤として許容されうるものである。

上記式(I)化合物および酸付加塩は、水和物または溶媒

和物の形で存在することもあるので、これらの水和物および溶媒和物も本発明の有効成分である化合物に含まれる。さらに上記式 (I) 化合物は光学対掌体を有する場合があります、それらもまた本発明の有効成分である化合物に包含される。本発明の薬剤、医薬に有効成分として含められる式 (I) 等の化合物の製法は、特に限定されないが、例えば特開平 3-218361 号公報 (特許 2546919 号公報) に記載の方法に従い、また当分野で公知の手法を適宜用いて容易に合成することができる。

上記一般式 (I) 化合物、特に一般式 (I a) 化合物、特に好ましくは一般式 (I b) 化合物の 4-アシルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ[2, 3-b]キノリン誘導体等は後述の実施例に示すように、統合失調症の認知障害等の行動変化のモデルであるラット Phencyclidine (PCP) 誘発受動性回避反応障害に対する作用において、受動性回避反応の障害を改善する作用を示した。これにより、統合失調症の認知障害等の行動変化が改善され、統合失調症を治療することが可能となる。かかる作用を有する上記一般式 (I b) の 4-アシルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ[2, 3-b]キノリン誘導体等は、統合失調症に対する治療薬として用いることができる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、通常は、有効成分である式 (I) で示される化合物の重量として一般に経口投与の場合には一日あたり 1~2000 mg/kg 体重、好ましくは一日あたり 1~500 mg/kg 体重、であり、非経口投与の場合には一日あたり 0.1~100 mg/kg 体重、好ましくは 0.1~50 mg/kg 体重である。上記投与量は 1 日 1 回又は 2~3 回に分けて投与するのが好ましく、年齢、病態、症状により適宜増減してもよい。

本発明の医薬としては、上記式（I）で表される化合物若しくはその生理学的に許容される塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物をそのまま投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記の物質と薬理学的及び製剤学的に許容される添加物を含む医薬組成物を調製して投与することが好ましい。

薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。

経口投与に適する医薬組成物には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。

注射あるいは点滴用に適する医薬組成物には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の添加物を用いることができる。

本発明の医薬の形態は特に限定されず、当業者に利用可能な種々の形態をとることができる。経口投与に適する医薬として、例えば、固体の製剤用添加物を用いて錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、又はトローチ剤などを調製することができ、液状の製剤用添加物を用いてシロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤などを調製することができる。また、非経口投与に適する医薬として、注射剤、点滴剤、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤などを調製することができる。

本発明の医薬は、統合失調症治療に有効である。すなわち、本発明の医薬は、統合失調症を正常な状態に回復させる治療剤としての作用を有している。

本明細書において、「統合失調症」は最も広義に解釈される。即ち、本発明で言う「統合失調症」は、主な精神病性症候群 (major psychotic syndromes) である (1) 統合失調症様障害 (schizophreniform)、(2) 統合失調感情障害 (schizophreniform disorder)、(3) 妄想性障害 (delusional disorder)、並びに (4) 短期精神病性障害 (brief psychotic disorder) などの全てを包含する。

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的又は非経口的に投与することができる。

#### 実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記の実施例により限定されるものではない。

実施例 1 : ラット Phencyclidine (PCP) 誘発受動性回避反応障害に対する作用

実験には 8 週齢の Wistar 系雄性ラットを 1 群 20 例で用いた。



ラットに 0.5% Tween 80 溶液に懸濁した 2 - (2 - オキシピロリジン - 1 - イル) - N - (2, 3 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロフロ [2, 3 - b] キノリン - 4 - イル) アセトアミド (以下、化合物 A) を体重当たり、1, 3, 10 mg/kg 経口投与した。Control 群、Vehicle 群には、相当量の 0.5% Tween 80 溶液を経口投与した。経口投与の 30 分後に生理食塩水に溶解した PCP を体重あたり 2 mg/kg 腹腔内投与した。Control 群には、相当量の生理食塩水を腹腔内投与した。PCP または生理食塩水の投与 30 分後に、受動性回避反応の獲得試行を行わせた。獲得試行では明室 (50cm × 50cm × 50cm) にラットを置き、ラットが暗室 (20cm × 14cm × 20cm) に移動したら、明室と暗室を区切るギロチンドアを締め、暗室の床のグリッドから footshock を 5 秒間負荷した。テスト試行では、獲得試行の 24 時間後に再びラットを明室に置き、暗室に移動するまでの潜時を最大 300 秒まで測定した。300 秒以内に暗室に移動しなかった場合、潜時は 300 秒とした。

結果を図 1 に示す。Vehicle 群においては、Control 群に対して、PCP 投与によりテスト時の潜時が有意に短縮し、受動性回避反応の障害が見られた。化合物 A は、10 mg/kg で有意に、PCP 投与により短縮した潜時を延長し、受動性回避反応の障害を改善する作用を示した。

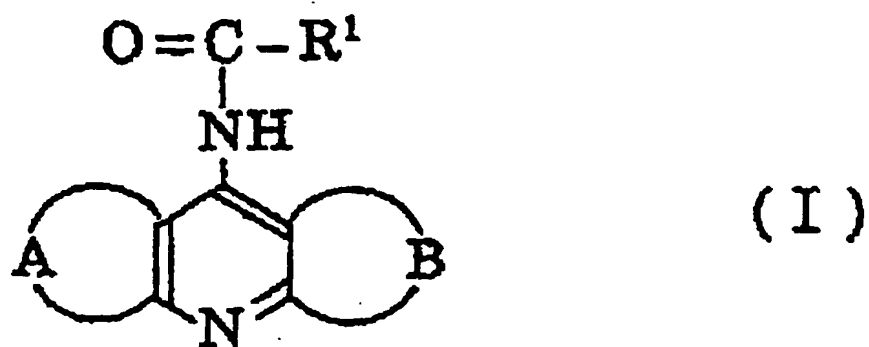
#### 産業上の利用可能性

本発明の医薬は、統合失調症治療のために有用である。特に本発明の医薬は、その陰性症状や認知障害も含む統合失調症モデルである PCP による受動性回避反応の障害を改善する効果を示すため、その陰性症状や認知障害においても、臨床上有用である。

なお、本出願は、特願 2 0 0 3 - 0 0 1 8 1 7 号を優先権主張して出願されたものである。

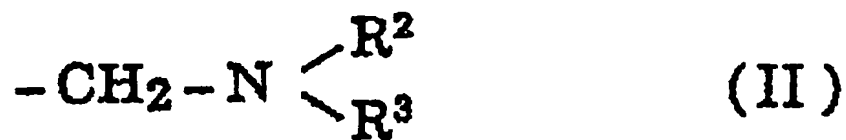
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



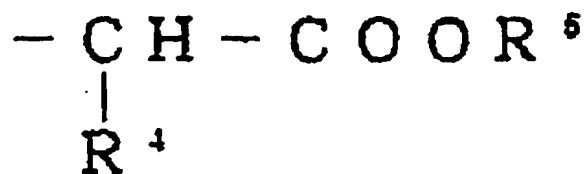
5

[式中、 $\text{R}^1$ は $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキル基または式 (II)]



{ 式 (II) 中、 $\text{R}^2$  は、水素原子またはアセチル基を表わし、 $\text{R}^3$  は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、シクロアルキル基または

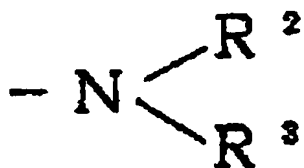
10



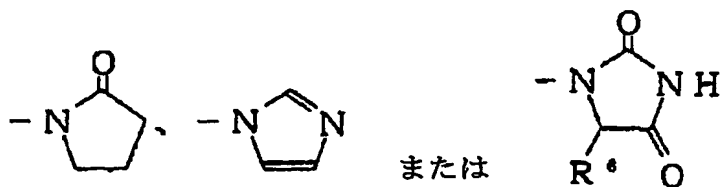
( $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  はそれぞれ独立して水素原子または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル基を表わす。) を表わす。

また、式 (I I) の

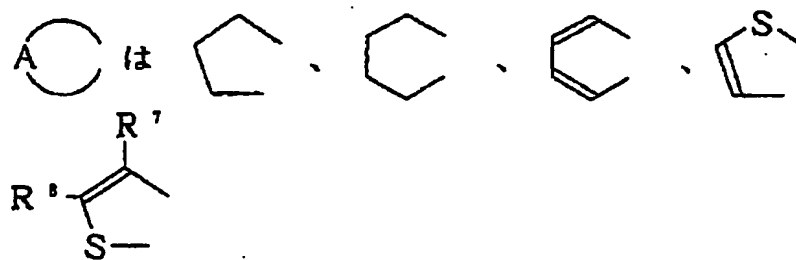
5



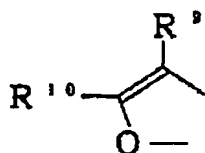
において、 $\text{R}^2$  と  $\text{R}^3$  は互いに連結して



10 ( $\text{R}^6$  は水素原子または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル基を表わす。) を形成してもよい。) を表わす。

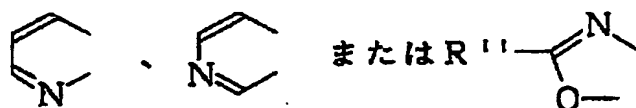


( $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して水素原子または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表わす。)、

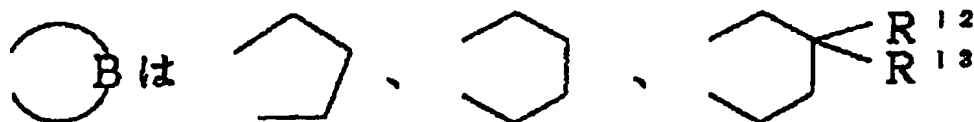


5

( $R^9$  および  $R^{10}$  は、それぞれ独立して水素原子または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表わす。)、



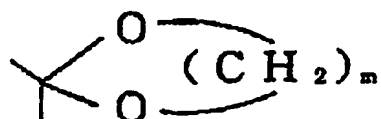
10 ( $R^{11}$  は水素原子または  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表わす。)を表わし、



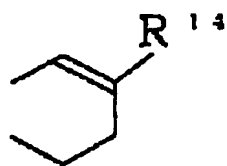
{ R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は、互いに独立して C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基を表わすか、互いに連結して



5 (n は、2 ～ 6 の整数を表わす。) または

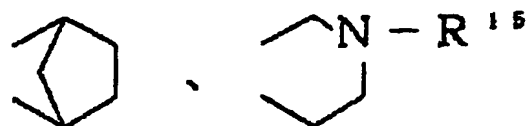


( $m$  は、2 または 3 の整数を表わす。) を形成してもよい。)、



10

(R<sup>14</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基を表わす。)、

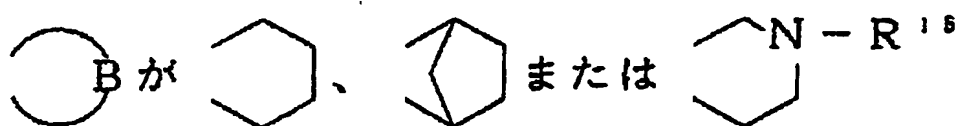


( $R^{15}$  は水素原子またはアラルキル基を表わす。) または



を表わす。但し、

5

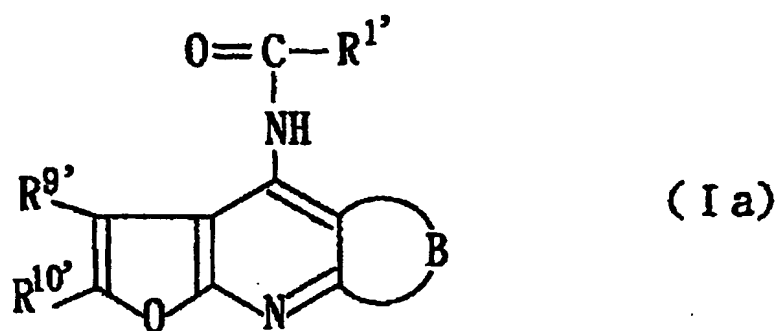


を表わすとき、

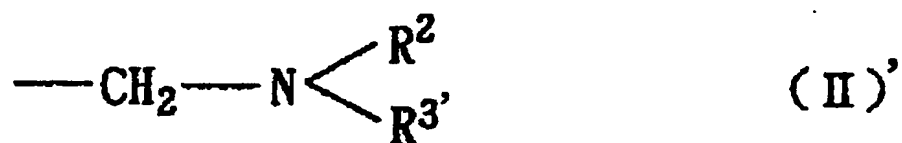


10 を表わさず、 $R^7$  は水素原子を表わさない。] で表わされる化合物、その光学対掌体、その酸付加塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する、統合失調症治療剤。

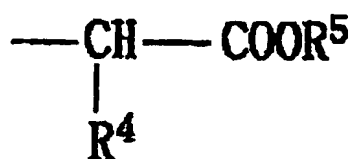
15 2. 一般式 (I) で表される化合物が、一般式 (I a)



[式中、 $R^{1'}$ は $C_2 \sim C_6$ アルキル基または式 (I I)'



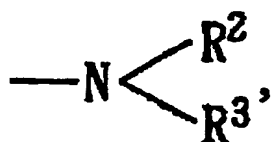
- 5 {式 (I I)' 中、 $R^2$ は水素原子またはアセチル基を表わし、 $R^{3'}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル基または



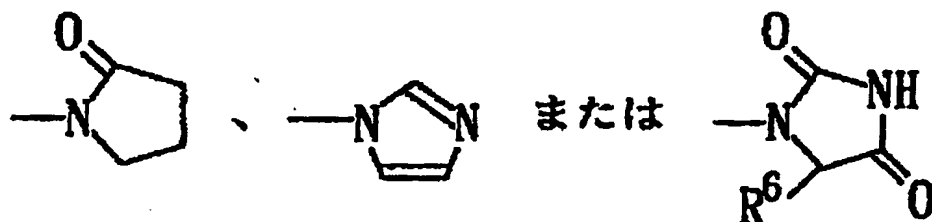
- 10 ( $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表わす。)を表わす。

また、式 (I I)' の

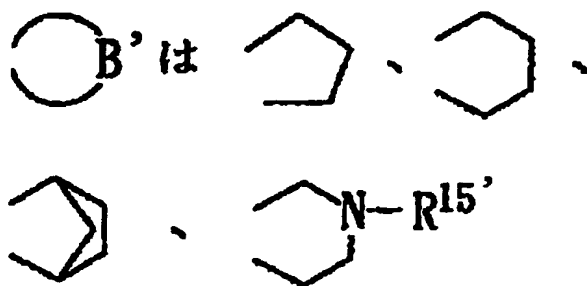




において、 $R^2$ と $R^{3'}$ は互いに連結して



- 5 (  $R^6$  は水素原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を表わす。 ) を形成してもよい。 } を表わす。  $R^9$  および  $R^{10'}$  はそれぞれ独立して  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を表わす。

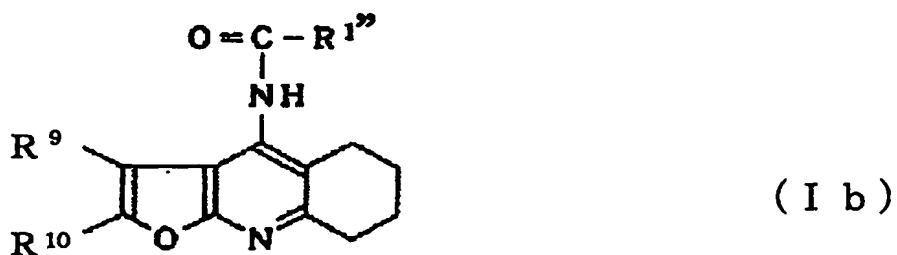


- 10 (  $R^{15'}$  はアラルキル基を表わす。 ) または

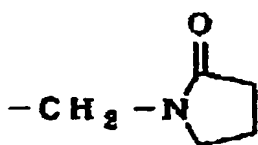


を表わす。) で表わされる化合物である、請求項 1 記載の統合失調治療剤。

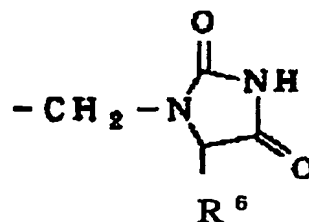
5 3. 一般式 (I) で表される化合物が、一般式 (I b)



[式中、R¹ⁿはC₂～C₆アルキル基、



または



10

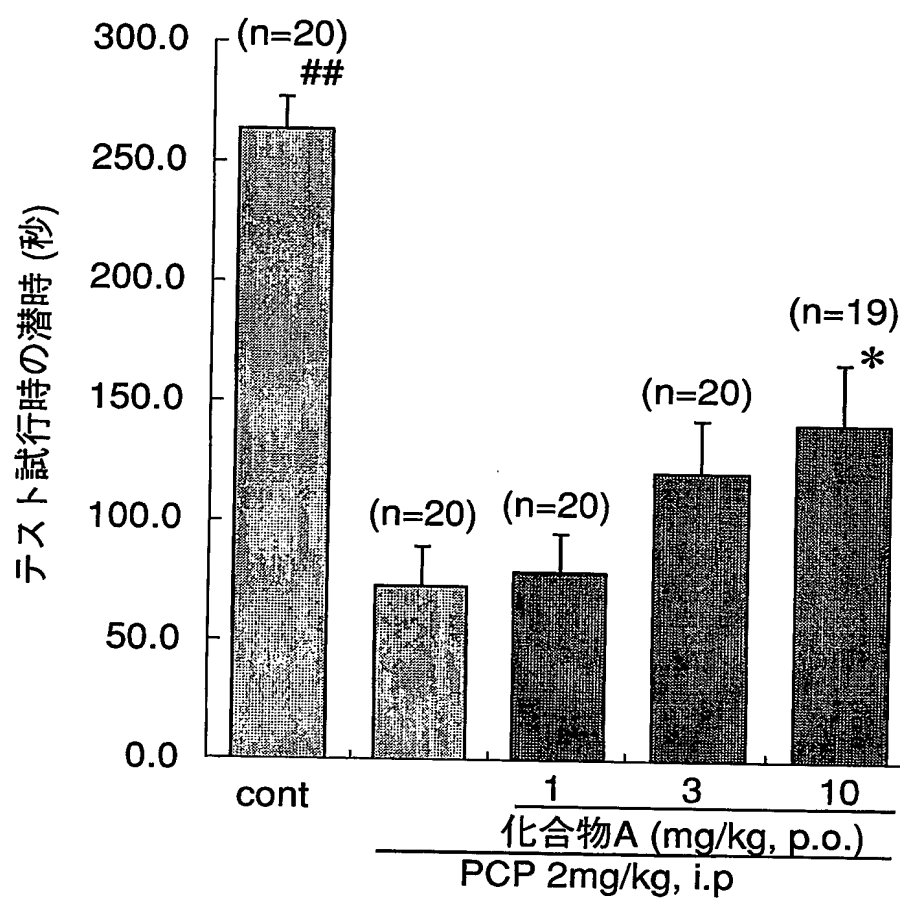
(R⁶は水素原子またはC₁～C₆アルキル基を表す。) を表わし、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して水素原子またはC₁～C₄アルキル基を表わす。) で表わされる 4-アシルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフロ[2, 3-b]キノリン誘導体である、請求項 1 記載の統合失調治療剤。

15

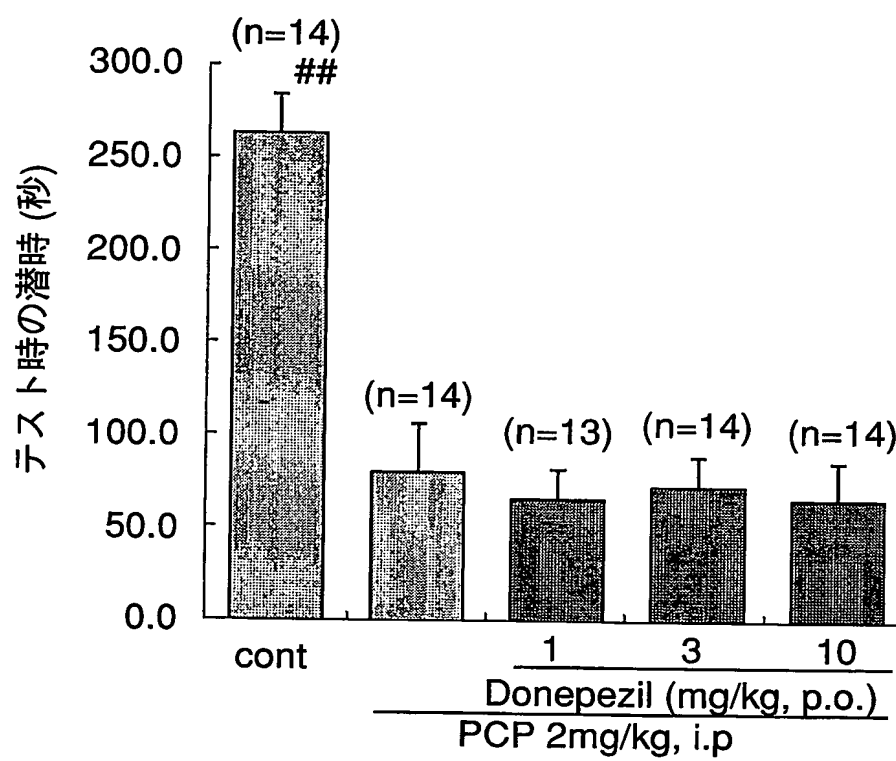
4. 一般式 (I) で表される化合物が、2 - (2 - オキソ  
ピロリジン - 1 - イル) - N - (2, 3 - ジメチル - 5, 6,  
7, 8 - テトラヒドロフロ [2, 3 - b] キノリン - 4 - イ  
5 ル) アセトアミドである、請求項 1 記載の統合失調治療剤。

5. 統合失調症の症状が、陰性症状や認知障害であることを  
特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の統合失調症治療  
剤。

第 1 図



## 第 2 図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000023

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/4741, A61P25/18, 25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/4741

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 3-2166 A (Mitsubishi Kasei Corp.), 08 January, 1991 (08.01.91), Full text (Family: none)	1-5
A	JP 2000-191530 A (Toray Industries, Inc.), 11 July, 2000 (11.07.00), Full text (Family: none)	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
09 February, 2004 (09.02.04)

Date of mailing of the international search report  
02 March, 2004 (02.03.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/4741, A61P25/18, 25/28, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D491/048, A61K31/4741

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 3-2166 A (三菱化成株式会社) 1991. 01. 08, 文献全体 (ファミリーなし)	1-5
A	JP 2000-191530 A (東レ株式会社) 2000. 07. 11, 文献全体 (ファミリーなし)	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 02. 2004

国際調査報告の発送日

02. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492